

Jean-Marc Clavel, Jean Guillaumel, Pierre Demerseman et René Royer\* (2)

Service de Chimie de l'Institut Curie, E.R. No. 213 du CNRS,  
26 rue d'Ulm, 75231 Paris Cedex 05, France

Reçu le 7 Avril 1981

Alors que le nitro-2 benzofuranne lui-même n'a pu être acétylé selon Friedel et Crafts, ses dérivés méthoxylés en 4, en 5 ou en 7 sont susceptibles de l'être, dans des conditions expérimentales adaptées à chaque cas. Ils donnent ainsi, respectivement, les acétyl-7 méthoxy-4 nitro-2 benzofuranne, acétyl-4 méthoxy-5 nitro-2 benzofuranne et acétyl-4 méthoxy-7 nitro-2 benzofuranne.

Il se forme en même temps de la dihydro-2,3 méthoxy-4 (méthoxy-4' nitro-2' benzofuryl-7')-3 benzofurannone-2 à partir du méthoxy-4 nitro-2 benzofuranne et de la chloro-3 dihydro-2,3 méthoxy-5 benzofurannone-2 à partir du méthoxy-5 nitro-2 benzofuranne. Celui-ci subit en outre une chloration tout à fait singulière en position 4.

Quant au méthoxy-6 nitro-2 benzofuranne, il ne peut être acétylé sans décomposition dans les mêmes conditions que ses isomères méthoxylés en 4, en 5 ou en 7.

*J. Heterocyclic Chem.*, **19**, 279 (1982).

Nous avons constaté précédemment que sous l'action du chlorure d'acétyle et du chlorure d'aluminium, dans le dichlorométhane, le nitro-2 benzofuranne ne fournit pas de dérivé acétylé mais du dichloro-2,3 benzofuranne, de la chloro-3 coumarannone-2 et de l'acétoximino-2 chloro-3 coumaranne (3). Il nous a semblé intéressant de préciser si un méthoxyle fortement inducteur de la substitution électrophile suffirait à rétablir la possibilité d'acétyler l'homocycle, très désactivé par le nitro dans le cas du nitro-2 benzofuranne. Nous avons du reste déjà établi, à ce sujet, qu'un tel méthoxyle permet de réacétyler non seulement l'acétyl-2 benzofuranne (4) mais aussi les dérivés acétylés sur l'homocycle du benzofuranne (5).

Par ailleurs, la synthèse de dérivés Bz-acétylés du nitro-2 benzofuranne méritait bien d'être tentée dans le cadre d'une pharmacomodulation systématique du squelette nitro-2 benzofurannique dont nous avons montré à maintes reprises que les propriétés parasiticides et antibactériennes dépendent considérablement de la nature et de la position des substituants de l'homocycle (6 à 11).

Nous avons donc comparé les transformations subies par

les quatre Bz-méthoxy nitro-2 benzofurannes (12) sous l'action du chlorure d'acétyle, en présence de chlorure d'aluminium, dans diverses proportions, de préférence dans du dichlorométhane mais toujours à 0° compte tenu de la relative fragilité de ces composés nitrés et des produits qu'ils fournissent en l'occurrence. Les résultats obtenus sont fort différents selon les cas.

#### Cas du méthoxy-4 nitro-2 benzofuranne (**1**) (tableau I).

En ajoutant le chlorure d'aluminium à une solution préformée de chlorure d'acétyle et de dérivé nitré **1** dans le dichlorométhane, on provoque une résinification plus ou moins importante selon le temps de réaction et on n'obtient qu'une quantité limitée d'acétyl-7 méthoxy-4 nitro-2 benzofuranne (**2**) attendu. Le rendement en cétone **2** est nettement amélioré, pour un même temps de réaction, lorsqu'on change l'ordre d'addition des réactifs. Dans tous les cas, il se forme un second produit que sa composition centésimale, ses spectres de rmn <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C et son spectre de masse conduisent à identifier comme de la dihydro-2,3 méthoxy-4 (méthoxy-4' nitro-2' benzofuryl-7')-3 benzofurannone-2 (**3**). Ce produit résulte vraisemblablement de l'atta-

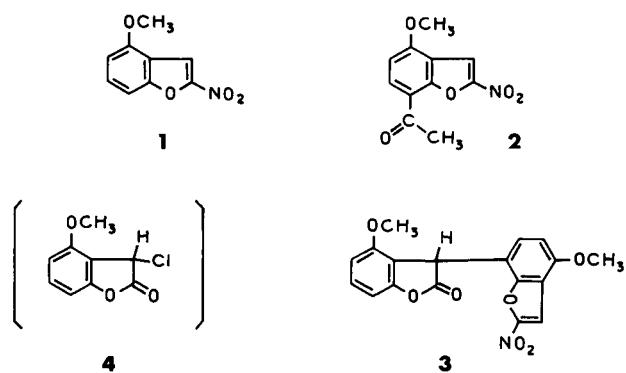
Tableau I  
Acétylation du méthoxy-4 nitro-2 benzofuranne (**1**), à 0°

Moles		Solvant	Ordre d'addition des réactifs	Temps de réaction	Rdt % (a)		
Cl <sub>3</sub> Al	ClCOCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	N (b)	30 minutes	<b>1</b> récupéré		
1,1	2			3 heures	18	6	27,5
				24 heures	traces	6,5	25
			I (c)	30 minutes	0	8,5	traces
				3 heures	16	26,5	35,5
		CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	N (b)	24 heures	5,5	61,5	12
					12,5	70	0

(a) En produits effectivement isolés. (b) Ordre normal préconisé par Friedel et Crafts et développé par Elbs (13): le chlorure d'aluminium est ajouté progressivement à la solution préformée du chlorure d'acétyle et du composé à acétyler. (c) Ordre inverse adopté par Perrier (14): une solution du composé à acétyler est ajoutée goutte à goutte dans la solution préconstituée de chlorure d'acétyle et de chlorure d'aluminium.

que du méthoxy-4 nitro-2 benzofuranne (**1**) par un intermédiaire réactionnel qui aurait pu conduire autrement à de la chloro-3 dihydro-2,3 méthoxy-4 benzofurannone-2 (**4**). On sait en effet que, dans les conditions de la réaction de Friedel et Crafts, les dérivés nitrés en 2 du benzofuranne sont susceptibles de fournir de telles benzofurannones (**3**).

Dans le nitrométhane et dans des conditions par ailleurs comparables, l'acétylation du méthoxy-4 nitro-2 benzofuranne (**1**) est assurée avec un rendement minimum de 70%.



#### Cas du méthoxy-5 nitro-2 benzofuranne (**5**) (tableau II).

L'acétylation directe de ce composé peut être réalisée avec un excellent rendement dans le dichlorométhane aussi bien, sinon mieux, que dans le nitrométhane. Elle s'effectue alors en position 4 et non pas en 6, pour donner de l'acetyl-4 méthoxy-5 nitro-2 benzofuranne (**6**) dont la structure est déduite sans ambiguïté de son spectre de rmn <sup>1</sup>H. Lorsqu'elle est effectuée dans le nitrométhane et en présence d'un excès de chlorure d'aluminium, cette acétylation s'accompagne d'une déméthylation et fournit ainsi de l'acetyl-4 hydroxy-5 nitro-2 benzofuranne (**7**).

Presque toujours, cependant, l'attaque du méthoxy-5 nitro-2 benzofuranne (**5**) dans le dichlorométhane va plus loin que la simple substitution électrophile. Elle fournit en effet, selon le processus que nous avons antérieurement proposé (3), de la chloro-3 dihydro-2,3 méthoxy-5 benzofurannone-2 (**8**). Celle-ci peut être isolée, contrairement à son isomère hypothétique **4**, bien qu'elle soit aussi beaucoup moins stable que les chloro-3 dihydro-2,3 benzofurannones non méthoxylées (3). Il est ainsi possible d'en former près de 70%, pour en isoler 40%, en utilisant un excès de chlorure d'aluminium. Il convient toutefois de noter que cette lactone **8** ne peut être obtenue dans le dibromométhane ou dans le nitrométhane.

Il arrive enfin qu'en plus des transformations précédentes, le méthoxy-5 nitro-2 benzofuranne (**5**) subisse une chloration pour le moins inattendue en chloro-4 méthoxy-5 nitro-2 benzofuranne (**9**) dont les caractères spectroscopiques ne laissent aucun doute quant à sa structure. Cette chloration peut constituer l'essentiel de la réaction et son

rendement dépasser 40%, lorsque la quantité de chlorure d'aluminium est équivalente ou inférieure à la quantité de chlorure d'acétyle engagé. Elle ne se produit jamais en présence d'un excès de chlorure d'aluminium. Elle n'est pas facilitée par l'injection d'acide chlorhydrique dans le milieu. L'acide chlorhydrique ne peut du reste remplacer le chlorure d'acétyle pour la produire.

Cette chloration du méthoxy-5 nitro-2 benzofuranne (**5**) s'effectue plus lentement dans le dibromométhane que dans le dichlorométhane mais il en est de même de son acétylation. Par contre, le nitrométhane empêche la chloration, tandis qu'il facilite l'acétylation.

Bien qu'elle soit apparemment peu favorisée par l'oxygénéation forcée du milieu, la chloration en question ne se produit pas lorsqu'on opère en atmosphère d'azote. Une telle chloration ne procède vraisemblablement pas d'un mécanisme radicalaire puisqu'elle a lieu aussi bien à l'obscurité ou en présence de composés nitrés capteurs de radicaux. Au demeurant, il s'agit bien d'une substitution électrophile car elle affecte le méthoxy-5 nitro-2 benzofuranne (**5**) en *ortho* du méthoxyle. Cependant, elle ne peut guère être imputée à une quelconque libération de chlore *in situ* puisque le rendement n'en est pas diminué par le capteur d'halogène que constitue le trichloréthylène.

Si l'on traite le méthoxy-5 nitro-2 benzofuranne (**5**) par du chlorure d'acétyle en présence de bromure d'aluminium dans les mêmes conditions qu'en présence de chlorure d'aluminium, on retrouve le bromo-4 méthoxy-5 nitro-2 benzofuranne (**10**) que nous avions déjà obtenu par ailleurs (9), à la place de son analogue chloré **9**. C'est le même dérivé bromé **10** qui résulte également de l'attaque du méthoxy-5 nitro-2 benzofuranne (**5**) par du bromure d'acétyle en présence de chlorure d'aluminium. Cependant, dans les deux cas, la bromation s'effectue avec un rendement limité aux environs de 35% et aucun dérivé acétylé ne peut être détecté dans les abondantes résines qui l'accompagnent. Il est donc impossible d'en tirer quel-

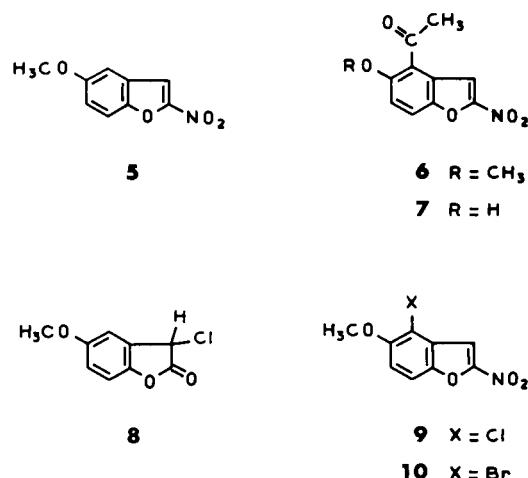


Tableau II  
Acétylation du méthoxy-5 nitro-2 benzofuranne (**5**), à 0°, en 24 heures

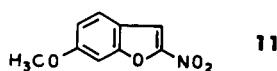
Moles		Solvant	Conditions	<b>5</b>	<b>6</b>	Rdt % (a)	<b>8</b>	<b>9</b>
Cl <sub>3</sub> Al	CICOCH <sub>3</sub>		particulières	récupéré				
0,5	2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		50,5	8	0	0	30
0,5	2		48 heures	53,5	6	0	0	22,5
1,1	1,1			0	11,5	0	11	42
1,1	2			0	33	0	15	44
1,1	3			0	22,5	0	5,5	41,5
1,5	1,5			0	46	0	14	16,5
2	1,1			0	60	0	13,5	0
2	2			0	85	0	0	0
3	1,1			0	37,5	0	38,5	0
5	1,1			0	0	0	67	0
1,1	1,1		Injection HCl	10,5	18	0	10	26,5
1,1	0		Injection HCl	34,5	0	0	0	0
1,1	2	CH <sub>2</sub> Br <sub>2</sub>		52	6,5	0	0	28,5
1,1	2	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>		22	78	0	0	0
5	1,1	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>		0	40	16,5	0	0
1,1	2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Injection de O <sub>2</sub>	0	5,5	0	12,5	50,5
1,1	2		Injection de N <sub>2</sub>	0	49,5	0	13	0
1,1	2		A l'obscurité	0	33	0	12	42
1,1	2		+ C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub> (b)	0	31	0	15	43,5
1,1	2		+ C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,3) (b)	0	29	0	15	35,5
1,1	2	Cl <sub>2</sub> C = CHCl	+ CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (c)	0	12	0	7,5	47

(a) En produits dosés par rmn <sup>1</sup>H. (b) 0,1 Mole par rapport au méthoxy-5 nitro-2 benzofuranne. (c) Deux parties de trichloréthylène pour une partie de dichlorométhane.

ques indications significatives quant au mécanisme sans doute fort inhabituel de la chloration parasite du méthoxy-5 nitro-2 benzofuranne (**5**), au cours de son acétylation selon Friedel et Crafts.

#### Cas du méthoxy-6 nitro-2 benzofuranne (**11**).

C'est toujours par une résinification importante et sans qu'il soit possible d'en tirer un dérivé identifiable que se soldent les tentatives d'acétylation de ce composé, dans diverses conditions comparables à celles qui permettent d'acétyler ses isomères **1**, **5** et **12**.



#### Cas du méthoxy-7 nitro-2 benzofuranne (**12**) (tableau III).

L'acétylation de ce composé fournit de l'acétyl-4 nitro-2 méthoxy-7 benzofuranne (**13**) avec d'excellents rendements. Contrairement à celles de ses isomères **1** et **5**, elle s'effectue sans réaction secondaire notable. C'est ainsi qu'elle ne fournit pas de benzofurannone, même dans les conditions (5 moles de chlorure d'aluminium et 1,1 mole de chlorure d'acétyle) les plus favorables à la formation d'un tel composé, dans le cas précédent du méthoxy-5 nitro-2 benzofuranne (**5**).

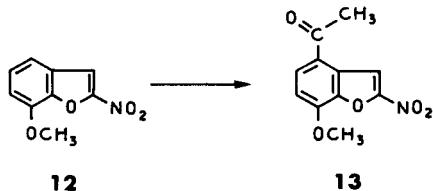


Tableau III  
Acétylation du méthoxy-7 nitro-2 benzofuranne (**12**),  
à 0°, en 24 heures, dans le dichlorométhane

Moles	Cl <sub>3</sub> Al	Cl CO CH <sub>3</sub>	Rdt % (a) en composé <b>13</b>
	1,1	1,1	94
	1,1	2	89
	5	1,1	86,5
	10	1,1	82

(a) En produit isolé.

En conclusion, il ressort du présent travail qu'un méthoxyle réactive suffisamment l'homocycle du nitro-2 benzofuranne pour permettre son acétylation selon Friedel et Crafts. Cependant, sauf lorsque le méthoxyle est en position 7, cela ne suffit pas pour éviter les autres transformations qui peuvent éventuellement affecter la molécule, dans les conditions d'une telle réaction. Le méthoxy-5 nitro-2 benzofuranne (**5**) y est sujet, pour sa part, à une chloration électrophile tout à fait inhabituelle qui semble bien spécifique de sa structure.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les Bz-méthoxy nitro-2 benzofurannes **1**, **5**, **11** et **12** ont été préparés selon les méthodes que nous avons déjà décrites (12). Les structures de tous les composés étudiés ici ont été vérifiées par rmn  $^1\text{H}$  à 60 MHz et, dans certains cas, par rmn  $^{13}\text{C}$  à 25,2 MHz, en utilisant le TMS comme référence interne. Les analyses des spectres sont du premier ordre, les déplacements chimiques  $\delta$  sont exprimés en ppm et les constantes de couplage en Hertz.

Technique générale de transformation des Bz-méthoxy nitro-2 benzofurannes.

### a) Méthode normale.

Une solution à 2,5% en poids de méthoxy nitro benzofuranne (0,0125 mole) dans le solvant approprié, préalablement séché et distillé, est refroidie à 0° et on y ajoute, sous agitation, les quantités requises de chlorure d'acétyle fraîchement distillé, puis, en une seule fois, de chlorure d'aluminium. On poursuit l'agitation pendant le temps voulu, à 0° puis verse rapidement dans une solution d'acide chlorhydrique 0,025 N également refroidie à 0°. Après extraction au chloroforme et lavages à l'eau, la phase organique est filtrée sur papier séparateur de phases et le solvant en est évaporé, sous pression réduite à une température inférieure à 40°. Les composés formés sont ensuite séparés, après dosage éventuel, comme il sera indiqué pour chaque cas.

### b) Méthode inverse.

Les quantités requises de chlorure d'aluminium et de chlorure d'acétyle sont mises en solution dans 50 ml de dichlorométhane. Après refroidissement à 0°, on y ajoute goutte à goutte une solution du méthoxy-nitro benzofuranne (0,0125 mole) concerné dans 100 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel ainsi obtenu est ensuite traité comme dans la méthode a.

### Cas du méthoxy-4 nitro-2 benzofuranne (**1**).

Le produit brut de la réaction (environ 2,6 g) est chromatographié sur 110 g de silice avec élution au toluène. On sépare ainsi successivement: Le méthoxy-4 nitro-2 benzofuranne (**1**).

La dihydro-2,3 méthoxy-4 (méthoxy-4' nitro-2' benzofuryl-7')-3 benzofurannone-2 (**3**), F = 199° (du toluène à -20°); rmn  $^1\text{H}$  (deutériobromoformé):  $\delta$  3,60 (s, OCH<sub>3</sub>), 3,90 (OCH<sub>2</sub>), 5,35 (s, H-3), 6,55 à 7,55 (m, 5 H arom), 7,75 (s, H-3'); rmn  $^{13}\text{C}$  (deutériobromoformé):  $\delta$  43,33 (C-3), 56,92 (OCH<sub>3</sub>), 57,19 (OCH<sub>2</sub>), 104,65, 105,86, 106,74 et 107,71 (C-3', C-5, C-5' et C-7), 112,69 et 113,27 (C-3a et C-3'a), 117,75 (C-7'), 130,84 et 131,34 (C-6 et C-6'), 133,37 (C-2'), 152,59, 155,3, 155,48 et 156,34 (C-4, C-4', C-7a et C-7'a), 174,24 (C-2); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1812 (C=O); spectre de masse: M<sup>+</sup> = 355.

*Anal.* Calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>7</sub>: C, 60,85; H, 3,69; N, 3,94; O, 31,52. Trouvé: C, 60,96; H, 3,98; N, 3,78; O, 31,40.

La poursuite de l'élution avec du chloroforme fournit: - l'acétyl-7 méthoxy-4 nitro-2 benzofuranne (**2**), F = 232° (de l'éthanol); rmn  $^1\text{H}$  (deutériobromoformé):  $\delta$  2,90 (s, COCH<sub>3</sub>), 4,15 (s, OCH<sub>3</sub>), 6,95 (d, H-5, J<sub>5,6</sub> = 9 Hz), 7,85 (s, H-3), 8,25 (d, H-6).

Lorsqu'il est formé majoritairement (tableau I) le dérivé acétylé **2** est isolé à l'état pur par digestion du produit de la réaction dans 100 ml de toluène à 50° puis refroidissement à température ambiante. Après essorage de la partie insoluble, les eaux-mères sont chromatographiées comme il est décrit ci-dessus.

*Anal.* Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>5</sub>: C, 56,17; H, 3,85; N, 5,95. Trouvé: C, 55,94; H, 3,87; N, 6,20.

### Cas du méthoxy-5 nitro-2 benzofuranne (**5**).

Les composés **6**, **7**, **8** et **9** ont été isolés comme il est décrit ci-après à partir de réactions conduites avec les proportions de réactifs qui étaient favorables à leur formation. Leurs dosages dans chacun des essais reportés dans le tableau II, ont été effectués par rmn sur une partie aliquote du produit brut de chaque réaction (environ 30 mg), surchargée

d'une quantité déterminée (environ 10 mg) de téraphthalaldehyde.

On utilise les moyennes de cinq intégrations des signaux correspondants aux groupements acétyle pour les composés **6** et **7**, au proton en position 3 de la benzofurannone **8** au méthoxyle pour le dérivé halogéné **9** et au formyle de la référence interne. La précision du dosage est ici de  $\pm 5\%$ .

Les séparations des composés **6** à **9** ont été réalisées de la manière suivante:

### Acétyl-4 méthoxy-5 nitro-2 benzofuranne (**6**).

A partir d'une synthèse conduite avec 2 moles de chlorure d'acétyle et de chlorure d'aluminium (cf. tableau II), la cétone **6** est isolée à l'état pur par chromatographie sur silice du produit brut de réaction, en éluant au toluène. On l'obtient ainsi avec un rendement de 89%, F = 138-139° (du toluène à -20°); rmn  $^1\text{H}$  (deutériochloroformé):  $\delta$  2,70 (s, COCH<sub>3</sub>), 4,00 (s, OCH<sub>3</sub>), 7,30 (d, H-6, J<sub>6,7</sub> = 10 Hz), 7,75 (d, H-7), 8,20 (s, H-3).

*Anal.* Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>5</sub>: C, 56,17; H, 3,85; N, 5,95. Trouvé: C, 56,05; H, 3,90; N, 6,15.

### Acétyl-4 hydroxy-5 nitro-2 benzofuranne (**7**).

Isolé à partir d'une réaction conduite en solution dans le nitrométhane (cf. tableau II) par chromatographie du produit brut de réaction sur silice (40 fois le poids de composés à séparer) avec élution au toluène. On obtient ainsi d'abord la cétone hydroxylée **7** avec un rendement de 15%, F = 211° (du nitrométhane), rmn  $^1\text{H}$  (deutériochloroformé):  $\delta$  2,85 (s, COCH<sub>3</sub>), 7,25 (d, H-6, J<sub>6,7</sub> = 9 Hz), 7,80 (d, H-7), 7,90 (s, H-3), 13,20 (s, O H).

*Anal.* Calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>5</sub>: C, 54,29; H, 3,16; N, 6,33. Trouvé: C, 54,42; H, 3,07; N, 6,19.

La poursuite de l'élution fournit ensuite de la cétone **6** précédemment décrite (rdt: 35%).

### Chloro-3 dihydro-2,3 méthoxy-5 benzofurannone-2 (**8**).

Ce composé peu stable, qui doit être conservé à basse température et à l'abri de la lumière a été isolé à partir de la réaction où il se forme seul (cf. tableau II) en chromatographiant sur cinquante fois son poids de silice le produit brut de la réaction, avec élution au toluène. L'évaporation du toluène sous pression réduite, à une température inférieure à 35° fournit un résidu qui par dissolution dans du pentane à 35°, filtration des résines insolubles puis refroidissement à -20°, fournit la benzofurannone **8** avec un rendement de 41%, F = 39° (capillaire), rmn  $^1\text{H}$  (deutériochloroformé):  $\delta$  3,85 (s, OCH<sub>3</sub>), 5,35 (s, H-3), 7,00 (s, 3H arom.); rmn  $^{13}\text{C}$  (deutériochloroformé):  $\delta$  49,7 (C-3), 56 (OCH<sub>3</sub>), 111 (C-4), 112,2 (C-7), 117,4 (C-6), 125,1 (C-3a), 147,3 (C-7a), 157,4 (C-5), 171,2 (C-2); spectre de masse: impact électronique 200 eV, M<sup>+</sup> 200-198, ionisation chimique (isobutylène): MH<sup>+</sup>: 201-199.

*Anal.* Calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClO<sub>5</sub>: C, 54,43; H, 3,55; Cl, 17,85. Trouvé: C, 54,70; H, 3,82; Cl, 17,63.

### Chloro-4 méthoxy-5 nitro-2 benzofuranne (**9**).

Ce dérivé halogéné peut être indifféremment isolé de toutes les réactions où il se forme (cf. tableau II) avec des rendements en produit pur isolé très voisins ( $\pm 3\%$ ) de ceux déterminés par dosage rmn. Dans chaque cas, son isolement peut être assuré par chromatographie sur silice du produit brut de la réaction. L'élution par le toluène le fait migrer en tête, F = 143° (du cyclohexane); rmn  $^1\text{H}$  (deutériochloroformé):  $\delta$  3,95 (s, OCH<sub>3</sub>), 7,30 (d, H-6, J<sub>6,7</sub> = 9 Hz), 7,55 (d, H-7), 7,75 (s, H-3); rmn  $^{13}\text{C}$  (deutériochloroformé):  $\delta$  57,3 (OCH<sub>3</sub>), 105,6 (C-3), 111,3 (C-7), 113,7 (C-4, C-6), 126,9 (C-3a), 147,6 (C-7a), 152,8 (C-5), 153,3 (C-2); spectre de masse: 70 eV M<sup>+</sup> 229-227.

*Anal.* Calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>5</sub>: C, 47,49; H, 2,65; Cl, 15,58; N, 6,15. Trouvé: C, 47,59; H, 2,71; Cl, 15,71; N, 6,09.

Les réactions menées sous barbotage d'oxygène d'azote ou d'acide chlorhydrique ont été mises en oeuvre après une heure d'injection préalable du gaz considéré au sein de la solution de méthoxy-5 nitro-2 benzofuranne (**5**) dans le dichlorométhane. Le débit utilisé était de 2 ml par minute, le dégagement étant ensuite maintenu pendant toute la

durée de la réaction.

Les transformations du méthoxy-5 nitro-2 benzofuranne (**5**) par le chlorure d'acétyle en présence de bromure d'aluminium et le bromure d'acétyle en présence du chlorure d'aluminium sont effectuées selon la méthode normale, le dérivé bromé **10** a été isolé de la même façon que son isomère chloré **9**.

#### Cas du méthoxy-6 nitro-2 benzofuranne (**11**).

Les différentes conditions expérimentales que nous avons utilisées sur plus de dix essais, en faisant varier la nature du solvant ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ou  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ ), les proportions de réactifs (entre 1 et 3 moles pour le chlorure d'acétyle et entre 1 et 2 moles pour le chlorure d'aluminium) et l'ordre d'addition, ne nous ont fourni que des produits résineux non identifiés à côté de petites quantités de produit de départ récupéré **11** (entre 4 et 20%).

#### Cas du méthoxy-7 nitro-2 benzofuranne (**12**).

Par digestion du produit brut de la réaction dans **10** fois son poids de méthanol à l'ébullition puis refroidissement à la température ambiante on isole la majeure partie, à l'état pur d'acetyl-4 méthoxy-7 nitro-2 benzofuranne (**13**). L'élimination du méthanol, puis chromatographie sur colonne d'alumine du résidu d'évaporation, avec élution au chloroforme fournit le complément du dérivé acétylé **13** qui recristallise du mélange méthanol-nitrométhane,  $F = 203^\circ$ , rmn (deutériobromoformé):  $\delta$  2,7 (s,  $\text{COCH}_3$ ), 4,15 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 7,10 (d, H-6,  $J_{6-5} = 9$  Hz), 8,00 (d, H-5), 8,45 (s, H-3).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_5$ : C, 56,17; H, 3,85; N, 5,95. Trouvé: C, 55,99; H, 3,69; N, 6,10.

Nous remercions très vivement le Professeur D. H. R. Barton des conseils qu'il nous a donnés pour l'interprétation et la réalisation de ce travail.

#### BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

(1) Article LXV de la série: "Recherches sur le benzofuranne". LXIV: P. Demerseman, S. Rissé et R. Royer, *J. Heterocyclic Chem.*, **18**, 695 (1981)

(2) Correspondance à cet auteur.

(3) J.-M. Clavel, P. Demerseman, J. Guillaumel, N. Platzer et R. Royer, *Tetrahedron*, **34**, 1537 (1978).

(4) J.-M. Clavel, J. Guillaumel, P. Demerseman et R. Royer, *Bull. Soc. Chim. France*, 131 (1976).

(5) J.-M. Clavel, J. Guillaumel, P. Demerseman et R. Royer, *J. Heterocyclic Chem.*, **14**, 219 (1977).

(6) R. Royer, L. René, P. Demerseman, R. Cavier et J. Cénac, *Chim. Thér.*, **6**, 79 (1971).

(7) R. Cavier, J. Cénac, R. Royer et L. René, *ibid.*, **7**, 361 (1972).

(8) R. Cavier, J. Cénac, R. Royer, J.-P. Buisson, L. René, G. Lamotte et P. Demerseman, *ibid.*, **8**, 319 (1973).

(9) J.-P. Buisson, R. Cavier, J. Lemoine, L. René et R. Royer, *Eur. J. Med. Chem.*, **10**, 43 (1975).

(10) R. Royer, L. René, R. Cavier et J. Lemoine, *ibid.*, **12**, 455 (1977).

(11) R. Royer, G. Lamotte, P. Demerseman, R. Cavier et J. Lemoine, *ibid.*, **13**, 411 (1978).

(12) R. Royer, J.-P. Buisson et L. René, *Bull. Soc. Chim. France*, 4158 (1972).

(13) K. Elbs, *J. Prakt. Chem.*, **35**, 503 (1887).

(14) G. Perrier, *Ber.*, **33**, 815 (1900); *Bull. Soc. Chim. France*, **31**, 859 (1904).

#### English Summary.

4-Methoxy-, 5-methoxy- and 7-methoxy-2-nitrobenzofurans have been acetylated via the Friedel-Crafts reaction under the same reaction conditions. 2-Nitrobenzofuran does not undergo acetylation while 6-methoxy-2-nitrobenzofuran only produces decomposition products. As a result of the positive acetylation reactions, 7-acetyl-4-methoxy-, 4-acetyl-5-methoxy- and 4-acetyl-7-methoxy-2-nitrobenzofuran have been prepared. As side products in the acetylation reactions, 4-methoxy-3(4'-methoxy-2'-nitro-7'-benzofuranyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-one was isolated when 4-methoxy-2-nitrobenzofuran was the starting material and, likewise, when 5-methoxy-2-nitrobenzofuran was the starting material, 3-chloro-5-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-2-one was obtained. Furthermore, 5-methoxy-2-nitrobenzofuran participated in an unexpected chlorination leading to 4-chloro-5-methoxy-2-nitrobenzofuran.